

L3
ABANSWER 1 OF 1 IDS COPYRIGHT 2005 THE THOMSON CORP. on STN
DE 3629116 A UPAB: 19930923

JC17 Rec'd PCT/PTO 08 JUN 2005

In a process for the prodn. of R(+)-alpha-lipoic acid and S(-)-alpha-lipoic acid (thioctic acid) of formula (I), (1) a 2,8-nonadien-1-ol of formula (II) is converted into a 2,3-epoxy-8-nonen-1-ol of formula (III) by enantioselective epoxidation; (2) (III) is selectively reduced with an organometallic reducing agent; (3) the resulting 1,3-dihydroxy-8-nonene of formula (IV) is reacted with a substn. sulphonic acid chloride; (4) the resulting disulphonate of formula (V) is oxidised with ruthenium tetroxide; and (5) the resulting 6,8-disulphonyloxy-octanoic acid of formula (VI) is reduced with sodium sulphide/sulphur, (where R is alpha-H(R(+))isomer or beta-H (S(-))-isomer); and R' is methanesulphonyl or p-toluenesulphonyl).

The intermediates (III) and (IV), as well as the intermediates (V) and (VI) in which R' is methanesulphonyl are new and claimed.

USE/ADVANTAGE - R(+)-alpha-lipoic acid is a coenzyme in the oxidative decarboxylation of alpha-keto acids. S(-)-alpha-Lipoic acid (thioctic acid) is used in the therapy of acute and chronic liver disease and in poisoning. Economical enantioselective synthesis. Since an achiral starting material, the process can be directed towards the R(+)- or S(-)-prod., depending on the choice of enantioselective epoxidising agent.

0/0

BEST AVAILABLE COPY



Offenlegungsschrift
DE 3629116 A1

(21) Aktenzeichen: P 36 29 116.1
(22) Anmeldetag: 27. 8. 88
(43) Offenlegungstag: 10. 3. 88

51 Int. Cl. 4:
C07 C 143/68
C 07 D 339/04
C 07 D 303/14
C 07 C 33/035
// C07B 53/00

Behördeneigentum

DE 362916 A1

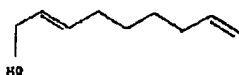
⑦1 Anmelder:
Asta Pharma AG, 6000 Frankfurt, DE

(72) Erfinder:
Sutherland, Ian O., Wirral, Merseyside, GB; Page,
Philip C.B., Noctorum, Birkenhead, GB; Rayner,
Christopher M., Tuesbrook, Liverpool, GB

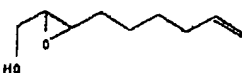
64) Verfahren zur Herstellung enantiomerenreiner R-(+)- α -Liponsäure und S-(-)- α -Liponsäure (Thioctsäure) sowie Nonen- beziehungsweise Mesitylderivate als Zwischenprodukte hierfür

Verfahren zur Herstellung enantiomerenreiner R-(+)- α -Liponsäure und S-(-)- α -Liponsäure (Thioctsäure) sowie Nonen- beziehungsweise Mesylderivate als Zwischenprodukte hierfür.

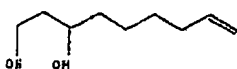
Mehrstufiges Verfahren zur Herstellung von R-(+)- α -Liponsäure und S-(-)- α -Liponsäure (Thioctsäure) durch Umsetzung einer Verbindung der Formel II mittels



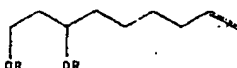
enantioselektiver Epoxydation zu dem Epoxyalkohol der Formel III



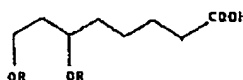
Reduktion zu 1,3-Diol-dihydroxynon-8-en der Formel IV



Umsetzung mit einem substituierten Sulfonsäurechlorid zu 1,3-Disulfoxynon-8-en der Formel V



Oxidation mit Rutheniumtetroxid zu 6,8-Disulfoxyoctansäure der Formel VI


$$\begin{array}{l} \text{VL} \\ \text{R}=\text{SO}_2-\text{CH}_3, \\ \text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3 \end{array}$$

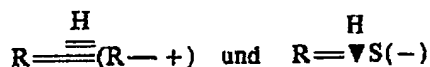
und anschließender Reaktion mit Natriumsulfid/Schwefel.

DE 36 29 116 A 1

1. Verfahren zur Herstellung von R-(+)- α -Liponsäure und S-(-)- α -Liponsäure (Thiooctsäure) entsprechend der Formel VII



wobei



dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II



durch enantioselective Epoxydation zu dem Epoxyalkohol der Formel III umsetzt,



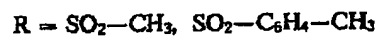
b) in selektiver Weise mit einem metallorganischen Reduktionsmittel zu 1,3-Diol-dihydroxynon-8-en der Formel IV reduziert



c) mit einem substituierten Sulfonsäurechlorid 1,3-Disulfoxynon-8-en der Formel V herstellt



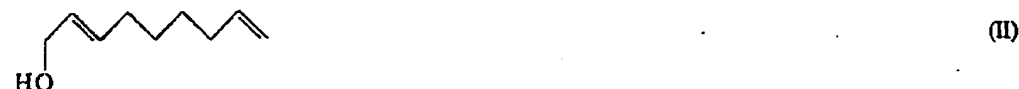
d) durch Oxidation mit Rutheniumtetroxid 6,8-Disulfoxyoctansäure der Formel VI herstellt



e) und durch Reaktion mit Natriumsulfid/Schwefel in die Verbindung der Formel VII überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß man

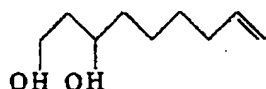
a) eine Verbindung der Formel II



durch enantioselective Epoxydation mit tertiär-Butylhydroperoxid, Tetraisopropylorthotitanat und einem chiralen Tartrat in einem Halogenkohlenwasserstoff als Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen -25°C und 0°C zu dem Epoxyalkohol der Formel III umsetzt,

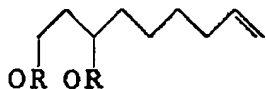


b) in selbiger Weise mit Natrium-bis(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid in einem inerten organischen Lösungsmittel bei Temperaturen von 20°C bis +5°C zu 1,3-Dihydroxynon-8-en der Formel IV reduziert



(IV)

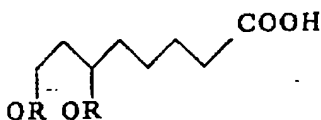
c) mit Mesyl- oder Tosylchlorid in einem inerten organischen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen -20°C und +5°C 1,3-Disulfoxynon-8-en der Formel V herstellt



(V)

R = SO₂-CH₃, SO₂-C₆H₄-CH₃

d) durch Oxidation mit in situ erzeugten katalytischen Mengen Rutheniumtetroxid in organischen Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 0°C und 40°C 6,8-Disulfoxyoctansäure der Formel VI herstellt



(VI)

R = SO₂-CH₃, SO₂-C₆H₄-CH₃

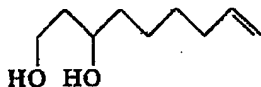
e) und durch Reaktion mit Natriumsulfid/Schwefel in einem organischen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 20°C und 100°C in die Verbindung der Formel VII überführt.

3. 2-Epoxy-1-hydroxynon-8-en der Formel III



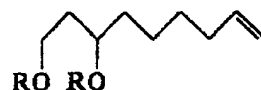
(III)

4. 1,3-Dihydroxynon-8-en der Formel IV



(IV)

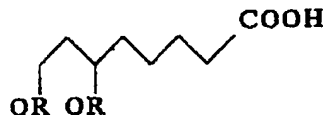
5. 1,3-Dimesyloxynon-8-en der Formel V



(V)

R = SO₂CH₃

6. 6,8-Dimesyloxyoctansäure der Formel VI



(VI)

R = SO₂CH₃

7. Verwendung von 2-Epoxy-1-hydroxynon-8-en der Formel III als Zwischenprodukt zur Herstellung von enantiomerenreiner R-(+)-/S-(-)-α-Liponsäure (Thioctsäure).

8. Verwendung von 1,3-Dihydroxynon-8-en der Formel IV als Zwischenprodukt zur Herstellung von enantiomerenreiner R-(+)-/S-(-)-α-Liponsäure (Thioctsäure).

9. Verwendung von 1,3-Dimesyloxynon-8-en der Formel V als Zwischenprodukt zur Herstellung von enantiomerenreiner R-(+)-/S-(-)-α-Liponsäure (Thioctsäure).

10. Verwendung von 6,8-Dimesyloxyoctansäure der Formel VI als Zwischenprodukt zur Herstellung von enantiomerenreiner R-(+)-/S-(-)-α-Liponsäure (Thioctsäure).

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreiner 1,2-Dithiolan-3-pentan-

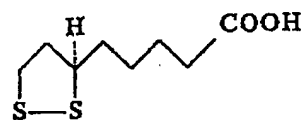
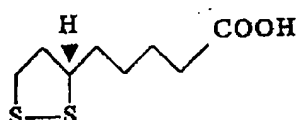
säure (Thioctsäure, Lipoonsäure) sowie Nonen- beziehungsweise Mesyllderivates Zwischenprodukte hierfür. D,L-Thioctsäure wird in Form des racemischen Gemisches als pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von akuten und chronischen Lebererkrankungen sowie Vergiftungen eingesetzt. Die optisch aktive R-(+)- α -Liponsäure ist ein Naturstoff, der in geringer Konzentration im tierischen und menschlichen Organismus vorkommt. R-(+)- α -Liponsäure wirkt als Coenzym bei der oxidativen Decarboxylierung von α -Ketosäuren. Die R-Konfiguration der natürlich vorkommenden α (+)-Liponsäure wurde durch eine enantioselektive Synthese des (-)-Antipoden ausgehend von S-Malonsäure bestätigt (M. H. Brookes, B. T. Golding, D. A. Howes, A. T. Hudson J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1983, 1051).

Es liegen Hinweise vor, daß die beiden enantiomeren Formen der α -Liponsäure nicht die gleiche biologische Aktivität besitzen, sondern daß S(-)-Enantiomere eine geringere Aktivität aufweist (J. C. Gunsalus, L. S. Barton, W. Gruber J. Am. Chem. Soc. 78, 1763 (1956). Für eine rationelle Pharmakotherapie ist es deshalb notwendig, die stärker wirksame enantiomere Form der α -Liponsäure einzusetzen. Die bekannten Verfahren zur Herstellung von α -Liponsäure ergeben lediglich ein racemisches Gemisch (siehe DE-OS 35 12 911.5 und dort zitierte Literatur). Ein Verfahren zur Racematspaltung mit D(-)-Arabinose ist zwar bekannt (L. G. Chebotareva, A. M. Yurkerich Khim.-Farm. Zh. 14(9), 92-99 1980, C. A. 94 (13), 103 722 g), jedoch sind die erzielten Ausbeuten nur gering und das Verfahren ist unwirtschaftlich.

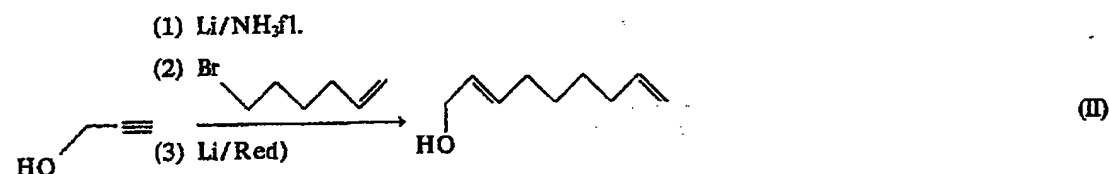
Die erste bekannte asymmetrische Synthese zur Herstellung von R-(+)- α -Liponsäure geht von einer 7-stufigen Reaktionsfolge aus (J. D. Elliott, J. Steele, W. S. Johnson Tetrahedron Lett, 1985 26, 2535). Hierbei muß als Ausgangssubstanz teures chirales 2,4-Pentadiol eingesetzt werden, so daß eine wirtschaftliche Synthese von enantiomerenreiner α -Liponsäure nicht möglich ist. Zugleich gelingt die Herstellung nur einer enantiomeren Form.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine neue wirtschaftliche Synthese zur Herstellung von enantiomerenreiner R-(+)- α -Liponsäure und S(-)- α -Liponsäure bereitzustellen.

Die Synthese geht von einer achiralen Ausgangssubstanz aus, so daß in einem späteren Reaktionsschritt durch Reaktion mit einer chiralen Substanz wahlweise entweder R-(+)- α -Liponsäure oder S(-)- α -Liponsäure hergestellt werden kann. Die Synthese erfolgt in einer 6-stufigen Reaktionsfolge mit einer Gesamtausbeute von 22% unter Kontrolle der absoluten Konfiguration im Asymmetriezentrum am C-6 Atom der α -Liponsäure.

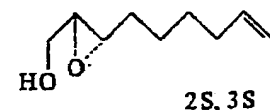
R-(+)- α -LiponsäureS(-)- α -Liponsäure

Die enantioselektive Synthese verwendet als Ausgangsmaterial leicht zugänglichen Propargylalkohol, der mit Lithium in flüssigem Ammoniak und 1-Brom-5-hexen in einer Eintopfreaktion und nachfolgender Reduktion mit Lithium des in situ gebildeten disubstituierten Acetylen-E-Nona-2,8-dien-1-ol(II) ergibt (J. W. Patterson Synthesis 337, 1985).



Durch Gaskapillarchromatographie wird bestätigt, daß 100% als E-Isomeres vorliegt.

Die katalytische enantioselektive Epoxydation des E-Nona-2,8-dien-1-ols(II) erfolgt mit Tetraisopropylorthotitanat und chiralen Tartraten, insbesondere mit Di-isopropyltartrat, und tert.-Butylhydroperoxid in Halogenkohlenwasserstoffen, insbesondere in Methylenechlorid oder Chloroform bei Temperaturen zwischen -25°C bis -5°C, nach der Methode von K. B. Sharpless et al (EP-OS 00 46 033, K. B. Sharpless et al. Pure Appl. Chem. 1983, 55, 1823 und dort zitierte Literatur). Unter Verwendung von L-(+)-Diisopropyltartrat als chirales Reagens erhält man 2S, 3S-2-Epoxy-1-hydroxynon-8-en(III), während man mit D(-)-Diisopropyltartrat das entsprechende enantiomere 2R, 3R-2-Epoxy-1-hydroxynon-8-en erhält.



2S, 3S

Man geht bevorzugt von 0,1 Äquivalenten Tetraisopropylorthotitanat, 0,12 Äquivalenten L-(+)-Diisopropyltartrat, 1,2 Äquivalenten tert.-Butylhydroperoxid unter Verwendung von Methylenechlorid als Lösungsmittel aus. Die katalytische Menge chirales Reagens kann bei Verwendung von 4Å Molekularsieben noch weiter reduziert werden (R. M. Hanson, K. B. Sharpless J. Org. Chem. 1922, 51, 1986).

Die optische Reinheit des 2S, 3S-2-Epoxy-1-hydroxynon-8-ens(III) mit 96% ee. kann durch Gaskapillarchromatographie und durch ^{19}F -NMR Analyse des Esters aufgrund der Reaktion mit S(-)- α -methoxy- α -trifluormethoxy- α -lipoinsäure bestätigt werden.

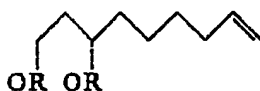
thiophenylacetyl)id (J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher J. Org. Chem. 34, 2543) bestimmt werden. Die Reduktion des Epoxialkohols (III) mit einem metallorganischen Reduktionsmittel wie beispielsweise mit 1,5 bis 3-fachem molarem Überschuß Natrium-bis(2-methoxy-ethoxy)-aluminiumhydrid (Red-Al®) in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Tetrahydrofuran oder Ether bei Temperaturen von zwischen -20°C und $+5^{\circ}\text{C}$ ergibt in selektiver Bildung unter Erhalt der Konfiguration am C-3 Atom 3S-1,3-Dihydroxynon-8-en(IV)



3S-IV

Die Reduktion erfolgt nach der Methode von J. M. Finan, Y. Kishi Tetrahedron Lett. 1982, 23, 2719.

Das enantiomerenreine Diol(IV) wird mit Mesyl- oder Tosylchlorid in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie zum Beispiel Methylenchlorid oder Chloroform bei Temperaturen zwischen -20°C und $+5^{\circ}\text{C}$ unter Erhalt der Konfiguration am C-3 Atom in das 3S-Dimesyl/tosylat(V) übergeführt, um die $-\text{OH}$ -Gruppen bei der nachfolgenden Oxidation zu schützen und in einer späteren Reaktionsstufe die Disulfid-Gruppen in einfacher Weise einführen zu können.

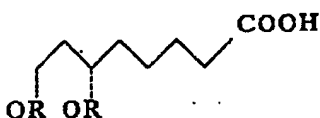


3S-V

$\text{R} = \text{SO}_2\text{CH}_3, \text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$

Die Dimesylat/tosylatbildung erfolgt nach der allgemeinen Methode von R. K. Crossland, K. L. Servis J. Org. Chem. 1970, 35, 3195.

Die weitere Reaktionsfolge ergibt sich unter Oxidation der terminalen Doppelbindung nach der Methode von P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless J. Org. Chem. 1981, 46, 3936 mit katalytischen Mengen (ca. 1 Mol%) in situ gebildetem Rutheniumtetroxid aus Rutheniumtrichloridhydrat und Natriumperjodat unter Erhalt des Asymmetriezentrum 6S-6,8-Dimesyl/tosyl-oxyoctansäure(VI).



6S-VI

$\text{R} = \text{SO}_2\text{CH}_3, \text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$

Eine katalytische Menge Rutheniumtrichloridhydrat ist hierbei ausreichend, während Natriumperjodat in einer 4–6-fachen Menge bezogen auf das Alken(IV) vorliegen muß. Das Reaktionsmedium ist bevorzugt ein Lösungsmittelgemisch wie beispielsweise Kohlenstofftetrachlorid, Acetonitril oder Chloroform.

Der Austausch der beiden Mesyl beziehungsweise Tosylgruppen unter Einführung der Disulfidbildung gelingt mit Natriumsulfid-nonahydrat, Schwefel, Kaliumhydroxid in einem organischen Lösungsmittel wie zum Beispiel Ethanol oder Dimethylformamid unter Inversion der Konfiguration am C-6 Atom unter Bildung der enantiomerenreinen R(+)- α -Liponsäure(VII) (siehe M. H. Brookes, B. T. Golding, D. A. Howes, A. T. Hudson J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1983 1051 und E. L. Eliel et al. Tetrahedron Lett. 1980, 331) R(+)- α -Liponsäure(VII) zeigt einen Schmelzpunkt von $44-46^{\circ}\text{C}$ $[\alpha]_D^{25} = +107^{\circ}\text{C}$ ($c = 0,82$ in Benzol) und zeigt Übereinstimmung mit den Literaturdaten (Schmelzpunkt $43-45^{\circ}\text{C}$ $[\alpha]_D^{25} = +108^{\circ}\text{C}$ ($c = 0,91$ in Benzol) siehe J. D. Elliott, J. Steele, W. S. Johnson Tetrahedron Lett. 1985, 26, 2535)

Unter Verwendung des chiralen Hilfsreagens D-(–)-Diisopropyltartrat bei der Epoxydierung zu dem Epoxyalkohol(III) erhält man in gleicher Ausbeute die enantiomerenreine S(–)- α -Liponsäure.

(E)-Nona-2,8-dien-1-ol(II)

100 ml flüssiger Ammoniak und eine katalytische Menge Eisen(III)nitrat (5 mg) werden in einen 250 ml 3-Halskolben vorgelegt, der mit einem Rührer, Trockeneiskondensator, Tropftrichter mit Druckausgleich und mit einer Argon/Ammoniak-Spülung versehen ist. Zu dieser Mischung gibt man portionsweise 1,88 g (0,268 M) Lithium in der Weise, daß die blaue Farbe zwischen den Zugaben verschwindet. Zu der Reaktionsmischung gibt man 7,21 g (7,49 ml, 0,129 M) Propargylalkohol in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran während 25 Minuten und läßt nach der Zugabe während 1 1/2 Stunden unter Rückflußkochen nachreagieren. Anschließend gibt man 14,0 g (10,86 ml, 85,8 mM) 1-Brom-5-hexen in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran während 30 Minuten hinzu und läßt nochmals unter Rückflußkochen während 2 1/2 Stunden nachreagieren. Dann gibt man 2,05 g (0,298 M) Lithium portionsweise zu der Reaktionsmischung und läßt noch 1 Stunde nachreagieren. Anschließend erfolgt die Zugabe von Ammoniumchlorid in einer Menge, daß die blaue Farbe der Reaktionslösung verschwindet und die Hauptmenge des Ammoniaks verdampfen kann. Die Reaktionsmischung wird anschließend in 20 g Eis gegeben, und man läßt über Nacht die Mischung auf 25°C erwärmen. Die Reaktionsmischung wird mit Äther extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels erhält man durch

Kugelrohrdestillation des Rückstands bei 105°C/0,5 mm Druck 9,3 g (66,4 mmHg) Nona-2,8-dien-1-ol. Dies entspricht einer Ausbeute von 78%.

Durch gaschromatographische Analyse wird bestätigt, daß reines E-Isomeres vorliegt.

9 C₉H₁₆O: Analyse

berechnet: C: 77,09% H: 11,50%
 gefunden: C: 77,30% H: 11,49%

- 10 ¹H-NMR(CDCl₃): δ 5,90–5,50 (m, 3H), δ 5,05–4,90 (m, 2H), δ 4,07 (d, 2H, J = 4,0 Hz), δ 2,03 (s, 4H), δ 1,85 (br. s, 1H) verschwindet durch Schütteln mit D₂O, δ 1,40 (m, 4H)
 IR Spektrum (Film): 3350, 3090, 2915, 2860, 1675, 1640, 1460, 1440, 1230, 1090, 1000, 970, 910 cm⁻¹.
 Die Banden bei 1000 cm⁻¹ und 970 cm⁻¹ zeigen eine E-substituierte Doppelbindung an.

15 2-Epoxy-1-hydroxynon-8-en (III)

- In einem 250 ml Rundkolben werden 100 ml Methylenchlorid vorgelegt und auf –25°C gekühlt. Das Reaktionsgefäß wird mit einem Magnetprüher ausgestattet und mit einem Schutzaufsatz versehen, wobei die Reaktionsapparatur mit Argonschutzgas gespült wird. 2,84 g (2,97 ml, 10 mM) Titan-tetraisopropylat werden mittels einer Spritze in das Reaktionsgefäß zugegeben; nach weiteren 5 Minuten erfolgt die Zugabe von 2,81 g (2,52 ml, 12 mM) frisch destilliertem L(+)-Diisopropyltartrat. Die Zugabe von 2,72 g (19,4 mM) (E)-Nona-2,8-dien-1-ol(II) in das Reaktionsgemisch erfolgt nach weiteren 5 Minuten, sodann erfolgt nach weiteren 5 Minuten die Zugabe von 6,9 ml einer 3,39 molaren Lösung in Toluol (23,4 mM) von tertiär-Butylhydroperoxid. Das Reaktionsgemisch läßt man bei –25°C 3 Tage nachreagieren. Anschließend gibt man das Reaktionsgefäß in ein Eisbad und fügt zu der Reaktionsmischung 10 ml (1 ml pro mM eingesetztes Titan-tetraisopropylat) gesättigte wässrige Natriumsulfatlösung und weitere 100 ml Diethylether hinzu. Die Reaktionslösung wird ca. 1 Stunde heftig gerührt bis sich die Lösung auf Zimmertemperatur erwärmt hat. Der gelantineartige, orangefarbene Niederschlag wird mittels einer Glasfritte abgetrennt und zweimal mit je 100 ml Ether gewaschen und durch Absaugen getrocknet. Aus den vereinigten Filtraten wird das Lösungsmittel verdampft, und der Rückstand wird in 100 ml Ether und 2 ml Dimethylsulfid aufgenommen, um überschüssiges tertiär-Butylhydroperoxid zu zerstören. Die Lösung wird eine Stunde gerührt, anschließend gibt man 50 ml 1 molares Natriumhydroxid hinzu und rührt weitere 3–4 Stunden.

- Die Etherphase wird abgetrennt, mit 2 × 40 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man durch Kugelrohrdestillation bei 110°C/0,5 mm Druck 2,48 g (15,9 mM) 2S, 3S-2-Epoxy-1-hydroxynon-8-en(III). Dies entspricht einer Ausbeute von 82%.

- Die optische Reinheit beträgt 92% (Die Bestimmung erfolgt durch Gaskapillarchromatographie und durch ¹⁹F-NMR Analyse des Esters, der bei der Reaktion mit S(–)-α-methoxy-α-trifluormethylphenylacetylchlorid gebildet wird – siehe J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher J. Org. Chem. 1969, 34, 2543)

40 C₉H₁₆O₂: Analyse

berechnet: C: 69,19% H: 10,32%
 gefunden: C: 69,19% H: 10,12%

- 45 ¹H-NMR(CDCl₃): δ 5,90–5,68 (m, 1H), δ 5,07–4,90 (m, 2H), δ 3,87 (AB, 1H), δ 3,63 (AB, 1H), δ 2,92 (d, J = 4 Hz, 2H), δ 2,60 (br. s, 1H, verschwindet durch Austausch mit D₂O), δ 2,05 (m, 2H), δ 1,65–1,35 (m, 6H).
 IR Spektrum (Film): 3480, 3080, 2980, 2920, 2860, 1645, 1440, 1380, 1240, 1090, 1030, 995, 910, 870, 740, 720, 700 cm⁻¹.

50 1,3(S)-Dihydroxynon-8-en (IV)

- Zu einer Lösung von 0,61 g (3,91 mM) 2S,3S-2-Epoxy-1-hydroxynon-8-en (III) in 100 ml Tetrahydrofuran gibt man bei 0°C unter Argonschutzgas unter Rühren langsam 2 ml einer 3,4 molaren Lösung Natriumbis-(2-methoxy-ethoxy)-aluminiumhydrid(Red-Al®), (6,8 mM). Nach der Zugabe läßt man bei 0°C 3 Stunden nachreagieren, anschließend wird die Reaktionslösung über Nacht bei 25°C belassen. Nach vorsichtiger Zugabe von 5 ml 1molarer Natriumhydroxidlösung läßt man noch 1 Stunde unter Rühren nachreagieren. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit 30 ml Ether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen; über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Durch Kugelrohrdestillation erhält man bei 130°C, 0,5 mm Druck 0,54 g (3,42 mM) 1,3(S)-Dihydroxynon-8-en (IV) mit einem Schmelzpunkt von ca. 20°C. Dies entspricht einer Ausbeute von 89%.

60 C₉H₁₈O₂ Analyse

berechnet: C: 68,31% H: 11,47%
 gefunden: C: 68,02% H: 11,66%

- ¹H-NMR(CDCl₃): δ 5,95–5,70 (m, 1H), δ 5,10–4,90 (m, 2H), δ 4,05–3,85 (br. s, 2H) verschwindet durch Schütteln mit D₂O, δ 3,97–3,73 (m, 3H), δ 2,15–2,00 (m, 2H), δ 1,82–1,25 (m, 8H).

IR Spektrum: 3360, 3100, 2940, 1640, 1470, 1440, 1420, 1380, 1330, 1090, 1040, 1000, 915, 735 cm^{-1} .

1,3(S)-Dimesyloxynon-8-en (V)

Zu einer Lösung von 0,51 g (3,2 mM) 1,3(S)-Dihydroxynon-8-en (IV) in 50 ml trockenem Methylenchlorid unter Argonschutzgas werden bei -5°C , 0,55 ml (7,10 mM) destilliertes Mesylchlorid und dann 1 ml (7,10 mM) destilliertes Triethylamin langsam zugegeben. Nach 3 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Nach Zugabe von 50 ml Ether wird die Lösung mit 20 ml Wasser, 20 ml wässriger Salzsäure, 10 ml Wasser, 20 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung und 10 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert, und anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Man erhält 0,97 g (3,1 mM) 1,3(S)-Dimesyloxynon-8-en (V) in einer Ausbeute von 96%. Das Produkt kann ohne weitere Reinigung weiter verwendet werden.

$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{S}_2$ Analyse

berechnet: C: 42,02% H: 7,05%
gefunden: C: 41,77% H: 7,07%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,90–5,70 (m, 1H), δ 5,10–4,95 (m, 2H), δ 4,95–4,80 (quintett, $J = 5$ Hz, 1H) δ 3,35 (t, $J = 5$ Hz, 2H) δ 3,05 (s, 6H) δ 2,25–1,95 (m, 4H) δ 1,85–1,65 (m, 2H) δ 1,55–1,32 (m, 4H)

IR Spektrum (Film): 3080, 3030, 2980, 2940, 2860, 1640, 1465, 1440, 1415, 1355, 1175, 975, 915, 825, 785, 750, 742, 735, 720, 710, 703 cm^{-1} .

6(S),8-Dimesyloxyoctansäure (VI)

In eine Reaktionslösung aus 15 ml Tetrachlorkohlenstoff, 23 ml Wasser und 15 ml Acetonitril werden 2,10 g (6,7 mM) 1,3(S)-Dimesyloxynon-8-en vorgelegt und unter starken Rühren gibt man 2 Kristalle Rutheniumtrichloridhydrat und 5,87 g (27,4 mM) Natriumperjodat hinzu. Die Reaktionslösung läßt man noch 3 1/2 Stunden bei 25°C nachrühren. Man gibt 100 ml Methylenchlorid hinzu, extrahiert die organische Phase, trocknet über Magnesiumsulfat, filtriert und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum. Man fügt 100 ml Ether zu dem Rückstand hinzu und filtriert die Lösung durch eine Fritte. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man nach Umkristallisieren aus Ether 1,73 g (5,21 mM) 6(S),8-Dimesyloxyoctansäure (VI) als weiße Substanz mit einem Schmelzpunkt von $54-55^{\circ}\text{C}$. Die Ausbeute beträgt 78%.

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{S}_2$ Analyse:

berechnet: C: 36,13% H: 6,06%
gefunden: C: 36,21% H: 6,00%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10,50–9,95 (br., s, 1H) verschwindet durch Schütteln mit D_2O , δ 4,94–4,77 (m, 1H), δ 4,33 (t, $J = 5$ Hz, 2H) δ 3,05 (s, 6H) δ 2,41 (t, $J = 6$ Hz, 2H) δ 2,44–2,30 (m, 2H), δ 1,83–1,55 (m, 4H) δ 1,55–1,30 (m, 2H)

IR Spektrum (Film): 3700–2300, 3030, 2940, 2870, 1730, 1705, 1460, 1410, 1340, 1170, 1090, 970, 915, 825, 785, 735 cm^{-1} .

R-(+)- α -Liponsäure (VII)

In einer alkalischen Lösung aus 0,23 g (4,16 mM) Kaliumhydroxid in 5 ml Wasser löst man 1,38 g (4,16 mM) 6(S),8-Dimesyloxyoctansäure (VI). Bei schwacher Erwärmung (40°C) verdampft man im Vakuum das Wasser. Zu dem Rückstand gibt man 0,146 g (4,57 mM) Schwefelblüte und 1,10 g (4,57 mM) Natriumsulfidnonahydrat. Anschließend gibt man 10 ml Dimethylformamid zu der Reaktionsmischung und die gebildete Suspension wird 24 Stunden bei 80°C unter starken Rühren erhitzt. Die Reaktionslösung wird in 20 g Eis/Wasser gegeben, mit ca. 50 ml 3molarer Salzsäure angesäuert und viermal mit 50 ml Chloroform extrahiert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum verdampft, und der Rückstand in 50 ml Ether aufgenommen. Die organische Phase wird viermal mit je 100 ml Wasser gewaschen, abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wird zweimal mit je 10 ml heißem Petrolether extrahiert und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Nach dem Umkristallisieren aus Cyclohexan erhält man 0,44 g (2,16 mM) R-(+)- α -Liponsäure in einer Ausbeute von 52% in gelben Blättchen mit einem Schmelzpunkt von $44-46^{\circ}\text{C}$. Die optische Aktivität ergibt einen Drehwert $[\alpha]_D^{25} = +107^{\circ}\text{C}$ ($c = 0,82$ in Benzol) (Literaturwert: J. D. Elliott, J. Steele, W. S. Johnson, Tetrahedron Lett., 2535, 26, (1985) Schmelzpunkt: $43-45^{\circ}\text{C}$ $[\alpha]_D^{25} = +102^{\circ}\text{C}$ ($c = 0,91$ in Benzol)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.